



TITLE:

Sunitinib投与に関する副作用対策

AUTHOR(S):

神田, 英輝; 舩井, 覚; 山田, 泰司; 有馬, 公伸; 杉村, 芳樹

CITATION:

神田, 英輝 ...[et al]. Sunitinib投与に関する副作用対策. 泌尿器科紀要
2012, 58(11): 639-646

ISSUE DATE:

2012-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/166342>

RIGHT:

許諾条件により本文は2013-12-01に公開

Sunitinib 投与に関する副作用対策

神田 英輝, 舩井 覚, 山田 泰司

有馬 公伸, 杉村 芳樹

三重大学医学部附属病院腎泌尿器外科

MANAGEMENT OF SUNITINIB-ASSOCIATED ADVERSE EVENTS

Hideki KANDA, Satoru MASUI, Yasushi YAMADA,

Kiminobu ARIMA and Yoshiki SUGIMURA

*The Department of Nephro-Urologic Surgery and Andrology,**Mie University Graduate School of Medicine*

Patients diagnosed with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) are currently treated with oral tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Sunitinib malate (Sutent® Pfizer INC) is an oral multitargeted TKI and is the mainstay of therapy for mRCC patients in Japan. Although it shows a high therapeutic response and prolonged survival rates, sunitinib exhibits a novel and distinct toxicity profile that requires appropriate monitoring and management. Therefore, the physician needs to understand the modalities to detect and cope with such adverse events to effectively treat the patient. We summarized the management of the most frequent and clinically significant adverse events of sunitinib treatment. Myelotoxicity, especially thrombocytopenia seemed to be the most common and severe toxicity (73% all grade, 36.8%, \geq grade 3). The incidences of thyroid dysfunction, fatigue, hypertension, hand-foot syndrome, nausea, diarrhea and oral changes were reviewed. The incidences of \geq grade 3 adverse events and dose reduction were higher than those in western reports. In our institution, fever was frequently observed (up to 63.1%). When the patient is at high risk of sunitinib associated adverse events, dose reduction from the beginning of sunitinib therapy may be useful. To maintain the patient's quality of life and for long-term administration of the sunitinib, it is worth while to modulate the sunitinib administration schedule for each patient.

(Hinyokika Kiyo 58 : 639-646, 2012)

Key words : Renal cell carcinoma, Sunitinib, Adverse events

緒 言

本邦における腎癌ガイドラインの2011年改訂版にて, sunitinib malate (以下 sunitinib) は進行性腎癌治療における first line 治療として収載されるようになった¹⁾. 優れた抗腫瘍効果や治療成績の改善が期待できる反面その副作用も多く, 特に欧米での報告と比較するとアジア人の場合は grade 3 以上の血液学的副作用の頻度が多く出現する傾向にある. sunitinib 投与に関する副作用とその対処法を理解するため, 当施設で経験した副作用の検討と文献的考察を行いたい.

Sunitinib に関して

Sunitinib は multitargeted tyrosine kinase inhibitor であり, VEGFR type1-3, PDGFR α , PDGFR β , KIT, FLT3, CSF1R, RET など tyrosine kinase を抑制し, ATP 結合部位に限ると少なくとも68種類以上の tyrosine kinase に結合すると報告されている²⁾. 主に肝臓の CYP3A4 で代謝され, sunitinib と代謝産物の SU12662 が治療効果を発揮する. 代謝経路は61%が糞中, 16%が尿中へ排泄される. 最高血中濃度は服用

後6~12時間の間に到達し, 半減期は sunitinib 40~60時間, SU 12662では80~110時間であり, 安定した血中濃度は開始後10~14日後に得られる. 治療有効血漿中濃度は 50 ng/ml とされ, 日本人 GIST 患者における phase I 試験では sunitinib 50 mg/日 の内服で投与14日までに総薬物血漿中濃度の定常状態が得られ, 投与28日目での trough 濃度は 53.6 ng/ml と報告されている. これらの結果から sunitinib の標準投与量は 50 mg/日 を 4 週間投与した後に 2 週間休薬の 6 週間 (schedule 4/2) を 1 コースとする³⁾. 転移性腎癌における治療効果は高く Motzer らの phase III 試験において stable disease を含め87%の奏効率, progression free survival は11カ月, overall survival 26.4カ月と報告されており⁴⁾, 実臨床に近い患者群が対象である4,371例を対象にした expanded access trial では CR 1%, PR 16%, SD 59%, progression free survival 10.9カ月, overall survival 18.4カ月と比較的良好な成績が報告されている⁵⁾.

副作用に関して

高い治療効果をえるには十分な AUC が必要である

が、AUC が高いと治療に伴う副作用の発現率も上がると報告されている⁶⁾。Sunitinib 市販後調査におい

て、96週超まで観察した最終解析結果で治療中止症例の割合は臨床効果不十分36.9%、有害事象/臨床検査

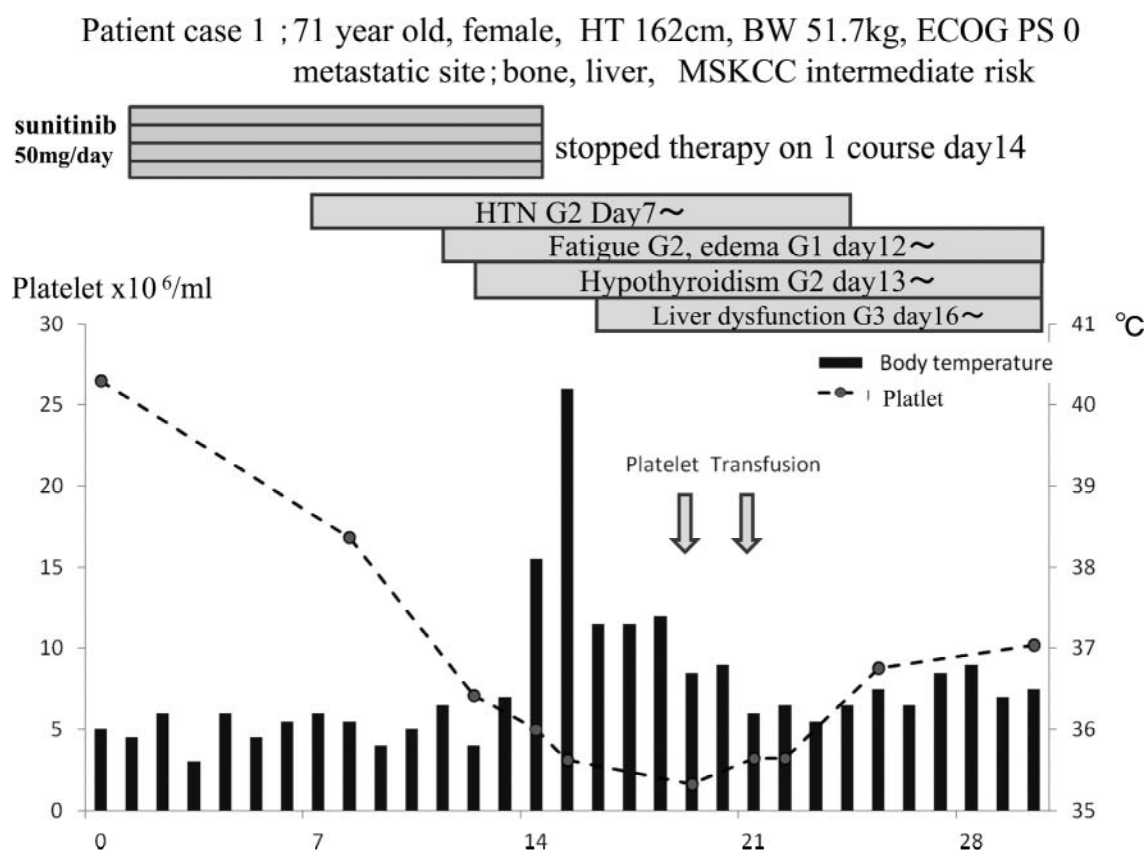


Fig. 1. Patient case 1, who discontinued sunitinib therapy due to adverse events. She suffered from thrombocytopenia, fatigue, fever and liver dysfunction.

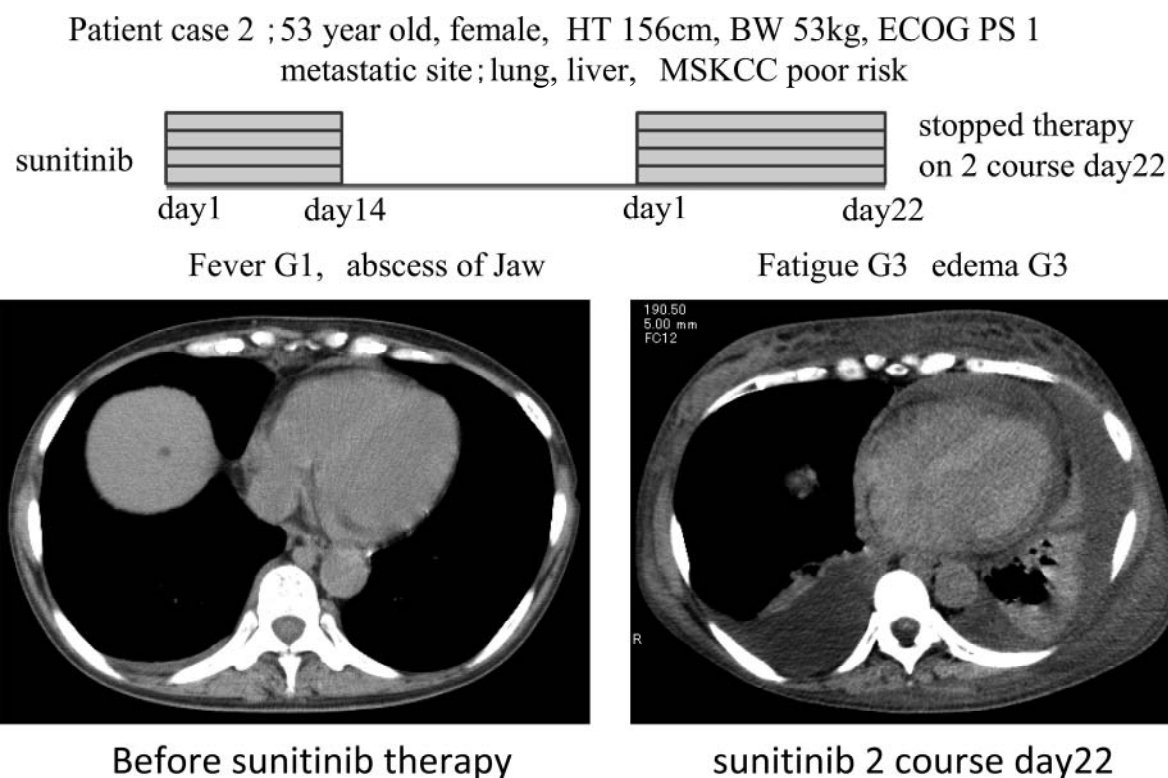


Fig. 2. Patient case 2, who suspended sunitinib therapy due to severe edema and fatigue.

異常44.4%と副作用による中止が最も多いとされている (Pfizer oncology symposium 2011年9月3日より)。

当科において副作用のため投薬中止に至った2症例を示す (Fig. 1, 2). 症例1は71歳, 女性, sunitinib 50 mg/日 で治療開始したところ12日目より grade 2 の疲労感が出現し, 14日目に血小板減少 grade 3 および 40.5°C の発熱 (grade 2) を認め休薬, 16日目に肝障害 (grade 3) が出現, 19日目に血小板 $1.7 \text{ 万}/\text{m}^2$ まで低下し血小板輸血を行った (grade 4). 1 コース終了後にはこれら副作用は改善していたが, 患者希望もあり sunitinib の投薬中止に至った. 症例2は53歳, 女性, sunitinib 50 mg/日 で投与開始したところ投与14日目に grade 1 の発熱と下顎膿瘍を来したため休薬. 休薬4週間後より投薬を再開したが, 22日目に

grade 3 の疲労感および grade 3 の浮腫が生じ, これ以上の投薬は危険と判断したため sunitinib の投薬を中止した. これらのケースでは起こりうる副作用やその対策を十分に理解していれば sunitinib の継続投与が可能であったかもしれないと反省している. Motzer らの報告では治療期間中央値 6 カ月での奏効率は 37%⁷⁾, 11カ月では47%⁴⁾と報告されており, 十分な治療効果を得るためには長期間の投与が重要とされる一方で, sunitinib 長期投与の安全性に関する Porta らは短期投与と比較して副作用全体の発現率が高いと報告している (Porta *C et al*, ASCO 2008). Sunitinib 投与の十分な恩恵を得るため, 特に長期投与を行うためには起こりうる副作用の十分な理解とその対策が重要である. 副作用のマネジメントを困難にしている原因は

Table 1. Characteristics of patients treated with sunitinib in our institution

Characteristics		Results	
Mean Age, year (range)	61 ± 10.4 (52-78)	Average treatment course	2.6 ± 2.0
Male (%)	16 (84.2%)	Relative dose intensity (%)	57.1 ± 19.9%
Body surface area (m ²)	1.54 ± 0.21 (1.32-2.02)		
Prior Nephrectomy (%)	14 (74)	Response (n = 17)	
MSKCC risk group, n		sCR	1
Favorable	3	PR	2
Intermediate	12	SD	4
Poor	4	PD	6
Site of metastasis, n		Discontinuation due to AEs	4
Lung	13		
Bone	11		
Liver	5		
Lymph nodes or soft tissue	3		

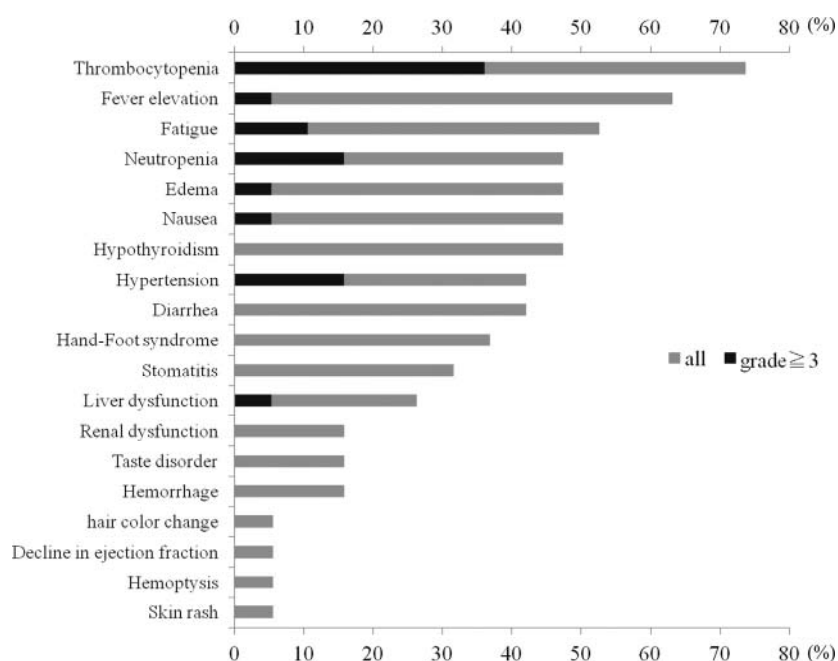


Fig. 3. Frequency and characteristics of adverse events associated sunitinib in our institution.

出現する副作用に個人差があるためと思われ、当施設では1コース目は入院にて sunitinib を投与し、副作用のプロファイルを行っている。重篤な副作用がなけ

れば2コース目以降は基本的に通院治療としている。

当施設における sunitinib 投与症例の患者背景を示す (Table 1)。治療効果は sCR 1例, PR 2例, SD 4例, PD 6例, 副作用のため治療効果評価前の中止 4例 (血小板減少1例, 浮腫1例, 発熱1例, 咯血1例) であった。Sunitinib 投与における副作用の頻度を Fig. 3 に示す。副作用の評価には common terminology of adverse events version 3 を使用し、休薬減量基準はスーテント適正使用ガイドに従った。副作用の頻度に関して当施設での経験とアジア人での報告である2報告 (Tomita らの phase II 試験⁸⁾ および Kim らの132例での報告⁹⁾ を一覧に示す (Table 2)。以後は副作用の対処法を Kollmannsberger らの報告^{10,11)}, Joensuu らの GIST を対象にした報告¹²⁾ を参考に個別に述べてゆきたい。

血液学的副作用

血小板減少について：Sunitinib 投与1コース目の平均投与日数は 17 ± 5.9 日, relative dose index (RDI) は $60.7 \pm 21.3\%$ であり, 血小板減少は grade 1 以上が13例 (73%), うち grade 3 以上は7例 (36.8%) であった。nadir 値は 6.6 ± 6.0 万, nadir に至る中央値 21 ± 5.9 日, 血小板数が10万以上に回復するまで要する日数は 7.0 ± 6.1 日であった。2コース目を行った12例ではすべての症例で投与量を減量していたが, 血小板減少 grade 3 以上を認めた症例は1例 (8.3%) のみであり, 平均投与日数の改善に伴い2コース目の RDI は $68.2 \pm 20.3\%$ と, 1コース目よりも改善していた。

好中球減少について：好中球減少は grade 1 以上が9例 (47%), grade 3 以上は3例 (15%), うち発熱を認めた症例は2例であった。nadir 値は $1,600 \pm 484$, nadir に至る中央値 27 ± 3.2 日, 好中球数が1,000以上となるまでに要する日数は 6.0 ± 3.6 日であった。血小板減少と比較すると, 好中球減少は扱いやすい印象にあり, sunitinib の休薬および減量の主な原因は血小板減少であった。しかし nadir に至る日数を把握しておくことで適切な休薬が可能になり, 充分に対処可能と思われる。また, grade 3 以上の副作用が見られた症例では1段階減量することでスムーズに治療継続が可能であった。

腎機能障害について：S-Cre 上昇は休薬期間中に改善することが多いが, 長期投与につれ腎機能障害が問題になるケースもある。VEGFR signal の抑制は蛋白尿を生じる原因になり, BP $> 130/80$ mmHg の高血圧を同時に認める症例には ACE 阻害薬もしくは ATII ブロッカーの投与が勧められている。治療にも関わらず蛋白尿が1g/日以上, もしくは顕微鏡的血尿を認める症例は腎臓内科へのコンサルトが勧められる¹³⁾。

Table 2. Treatment related adverse events and laboratory abnormalities, including the reports of Tomita⁸⁾ and Kim⁹⁾

Adverse event	Tomita (n = 51)	Kim (n = 132)	Present cases (n = 19)
Thrombocytopenia			
All grade	47 (92%)	99 (75%)	13 (73%)
(Grade 3 \geq)	28 (55%)	50 (38%)	7 (37%)
Neutropenia			
All grade	41 (80%)	93 (70%)	9 (47%)
(Grade 3 \geq)	27 (53%)	39 (29%)	3 (15%)
Increased Cre			
All grade	28 (55%)	47 (37%)	5 (26%)
(Grade 3 \geq)	3 (6%)	3 (2%)	0
Increased AST			
All grade	34 (67%)	56 (42%)	5 (26%)
(Grade 3 \geq)	5 (10%)	6 (5%)	0
Increased ALT			
All grade	26 (51%)	38 (29%)	4 (21%)
(Grade 3 \geq)	3 (6%)	2 (1.5%)	0
Increased lipase			
All grade	36 (71%)	4 (3%)	5 (26%)
(Grade 3 \geq)	25 (49%)	3 (2%)	0
Hypothyroidism			
All grade		23 (17%)	9 (47%)
(Grade 3 \geq)		2 (1.5%)	0
Hypertension			
All grade	31 (61%)	21 (16%)	8 (42%)
(Grade 3 \geq)	8 (16%)	16 (12%)	3 (15%)
Stomatitis			
All grade	25 (49%)	88 (67%)	6 (32%)
(Grade 3 \geq)	2 (4%)	10 (8%)	0
Hand-Foot syndrome			
All grade	27 (53%)	85 (50%)	7 (37%)
(Grade 3 \geq)	9 (18%)	20 (15%)	0
Fatigue			
All grade	28 (55%)	52 (52%)	10 (53%)
(Grade 3 \geq)	3 (6%)	3 (2%)	2 (11%)
Diarrhea			
All grade	30 (59%)	54 (41%)	8 (42%)
(Grade 3 \geq)	8 (16%)	11 (8%)	0
Nausea			
All grade	26 (51%)	43 (33%)	9 (47%)
(Grade 3 \geq)	3 (6%)	2 (1.5%)	1 (5%)
Edema			
All grade	23 (45%)	61 (47%)	9 (47%)
(Grade 3 \geq)	1 (2%)	1 (1%)	1 (5%)
Fever elevation			
All grade			12 (63%)
(Grade 3 \geq)			1 (5%)

アジア人の症例では Kim らは18.9%に蛋白尿を認め、grade 3 以上 (3.5 g/日以上) は5.3%と報告している⁹⁾。Sunitinib の腎不全患者への単回投与に関する報告では、Ccr 80 ml/ml 以上、30 ml/min 以下および血液透析患者での AUC および Cmax に差はなく、血液透析による薬物の透析性はないと報告されている¹⁴⁾。Josephs らの報告では、19例の末期腎不全患者に対する sunitinib 投与の安全性は十分であり、治療効果も腎機能正常患者症例の報告と同様としている。ただし、7例が 50 mg/日、9例が 37.5 mg/日、3例は 25 mg/日で開始しており、さらに8例に副作用のため減量が必要であったと報告していることに注意したい¹⁵⁾。

肝障害について：肝機能障害は頻度こそ高いが、grade 3 以上の割合は比較的少ない。他の TKI inhibitor と同様、lipase には注意を要するが、sunitinib が誘引となった急性膵炎の case report はない¹⁰⁾。Grade 3 以上の肝機能障害が出現した場合は grade 1 以下に回復するまで休薬した後に減量して再開することが勧められている¹²⁾。肝機能低下症例への sunitinib 50 mg 単回投与では正常肝機能例と Child-Pugh A, B の症例で AUC に大きな差はないと報告¹⁶⁾があり、肝細胞癌を対象にした sunitinib phase II 試験は (肝機能 ; Child-Pugh A 83.8%, B 16.2%), day 28 での sunitinib, SU12662 および sunitinib + SU 12662 の trough 濃度は 58.5~78.2, 18.4~24.7 ng/ml および 76.9~102.4 mg/ml と治療域に十分な濃度を得られていると報告されている。しかし副作用が多く、37例中4例が治療関連死 (肝性昏睡に血小板減少合併1例、血小板減少と疲労感を伴った貧血1例、血小板減少に食道静脈瘤からの出血1例、腎不全が1例) を疑われていることに注意を要すると思われる¹⁷⁾。

非血液学的副作用

甲状腺機能低下について：海外での報告では Rini らが66例中56例で甲状腺機能低下を認め、そのうち17例で治療が必要であったと報告している¹⁸⁾。また、一過性に甲状腺中毒症を認めた報告もあり注意が必要である。甲状腺機能低下の原因として sunitinib による VEGFR 抑制による血流低下以外にも甲状腺濾胞細胞への直接の障害があり、Shinohara らは CT にて平均30%ほど甲状腺容積の縮小を認めている¹⁹⁾。また、Mannavola らは sunitinib 中止後甲状腺機能低下は改善すると報告しているが²⁰⁾、Shinohara らは甲状腺萎縮が著名な症例は治療中止後も levothyroxine 投与が必要であったと報告している。

高血圧について：Sunitinib による高血圧は治療開始比較的早期から出現し休薬中は軽減するため、患者自身による連日の血圧測定が重要である。200/110

mmHg を超える場合は休薬が勧められている。治療は ACE 阻害薬や ATII ブロッカー、Ca²⁺-チャネルブロッカーや利尿薬が使用される。Sunitinib は肝臓の CYP3A4 で代謝されるため、使用する降圧剤と CYP3A4 との関係を知っておく必要がある¹⁰⁾。Huston らは CYP3A4 strong inhibitor を併用する場合は sunitinib の投与量を1段階減らすべきと述べている²¹⁾。ジルチアゼム (ヘルベッサ[®])、ベラパミル (ワソラン[®])、ニフェジピン (アダラート[®]) は CYP3A4 inhibitor であるため使用は控えたい。循環器内科医師のみならずわれわれ泌尿器科医師も高血圧の治療に積極的に関わることが重要であろう。

口内炎について：口内炎の程度は口腔ケアの程度によって差が出るため、普段からのケアが重要である。味覚障害とも関連があるため注意が必要である。口腔軟膜上皮の再生サイクルは7~14日のため、休薬期間中に回復するが、sunitinib 投与のたびに繰り返す傾向にある¹⁰⁾。治療にはアズレンスルホン酸ナトリウム、リドカイン塩酸塩外用液を用いた対症療法が行われる。当施設で sunitinib 投与中4例 (21.1%) に治療が必要な齦菌、1例 (5.3%) に下顎膿瘍が生じている。腎癌の骨転移症例や高カルシウム症例で zoledronic acid や denosumab を使用する場合、sunitinib 投与例は顎骨壊死など重篤な副作用を避けるためにも口腔ケアに注意を払うべきであろう。

手足症候群について：手掌や足の裏に多く出現し、特に角質層の多い部位に生じやすい。原因としては薬剤が汗で濃縮され、これらの部位に汗腺が多いこと、sunitinib の VEGFR や PDGFR の抑制が皮膚の治療障害を引き起こすためと言われている¹²⁾。投与1コース目から出現することが多く、Lee らによると平均32.4日で出現すると報告されている。2コース目以降は投与開始から2~4週間ほどで出現するが、休薬期間中に改善することが多い²²⁾。対処法としては、保湿クリーム塗布にて予防、悪化をさけるためにも創傷や高温を避ける、圧迫をさけるため手袋を使用したりサイズの合った靴で shock absorbing insole を使用する。Keratolytic もしくは emollients cream を使用、悪化があればステロイド軟膏、疼痛があれば鎮痛薬を使用、ビタミン B₆ の内服で予防するとの報告もある¹²⁾。

疲労感について：Sunitinib による疲労感は投与後2~3週間で出現、3~4週間でそれが増強し、休薬中に改善するパターンをとる¹¹⁾。Grade 3 以上の疲労感は trough が 100 ng/ml 以上で出現しやすいと報告されている²¹⁾。Sunitinib による AMP-activated protein kinase (AMPK) や HIF-1, facilitative sugar transporters (GLUTs) の抑制が疲労感の原因という報告もある²³⁾。疲労感には抑うつ状態や不眠症、貧血、脱水、ビタミン欠乏症、高カルシウム血症や甲状腺機能低下

などの他の因子も常に考慮すべきである。

消化器症状について：空腹時投与および食後投与での Cmax および AUC に差はなく，食事による影響も少ないとされている³⁾。下痢を避けるには食間の内服，悪心を軽減するには夜間の服用が勧められる¹⁰⁾。悪心に対して domperidone (ナウゼリン®) や 5HT3 antagonist の使用は QT / QTC 延長の副作用に注意を要する¹²⁾。

浮腫について：Motzer らの報告⁴⁾では浮腫は 3.4%，Porta らの 85 例を対象にした報告²⁴⁾は 14.1% であり，これらに比較すると浮腫はアジア人に多く出現する傾向にあると思われる。ネフローゼ症候群，低栄養状態や心不全などの他の原因も考慮しておく必要がある。

発熱について：当施設での 19 例中 12 例に発熱が生じているが，2 例は好中球減少に伴う発熱，4 例は感染源同定（肺炎 3 例，下顎膿瘍 1 例），6 例は熱源が不明であった。1 コース目に発熱を認めた 6 例が 2 コース目を施行，すべて 37.5 mg/日 に減量しているが，発熱は 2 例（1 例は好中球減少に伴う）のみであった。市販後中間安全報告でも 655 例中 106 例（16.2%）に発熱を認め，22 例（3.3%）が grade 3 以上であったと報告されている。機序は明らかではないが sunitinib の副作用として注意が必要であり，用量依存

性である可能性も否定はできないと考えている。

7 コース以上投薬可能であった症例の経過を示す (Fig. 4)。症例は 50 歳，男性，sunitinib 50 mg/日 で投薬開始するが血小板減少 grade 4 のため 2 コース以後は 37.5 mg/日 へ減量した。以後は減量や休薬することなく投薬可能であり，経験した副作用も 1 コース目に生じたものとはほぼ同様で，患者および医療者にも生じうる副作用の予測が可能であり治療はスムーズに継続可能で治療効果は PR を得られた。

副作用を軽減するために

投与量は 50 mg/日 で開始すべきか？：Houk らの報告では sunitinib の AUC 濃度が高いと副作用の出現も多くなり⁶⁾，アジア人，女性，低い体表面積 (low BSA) の症例で AUC が高くなり，副作用を来しやすいと報告されている (Amenta MA et al, ASCO2008)。スーテント市販後調査最終解析結果では，CTCAE grade 3 以上の副作用は性別，年齢，前治療歴の有無，虚血性冠動脈障害の有無，うつ病性障害の有無，肝機能障害の有無，腎機能障害の有無，非薬物療法の有無，治療開始前の PS などの項目で副作用発生率の有意差が認められている。また 50 mg/日 で開始した症例の 64.4% で投与量の減量を認め，relative dose intensity (RDI) に関しては 1～4 コース目で 72.6，

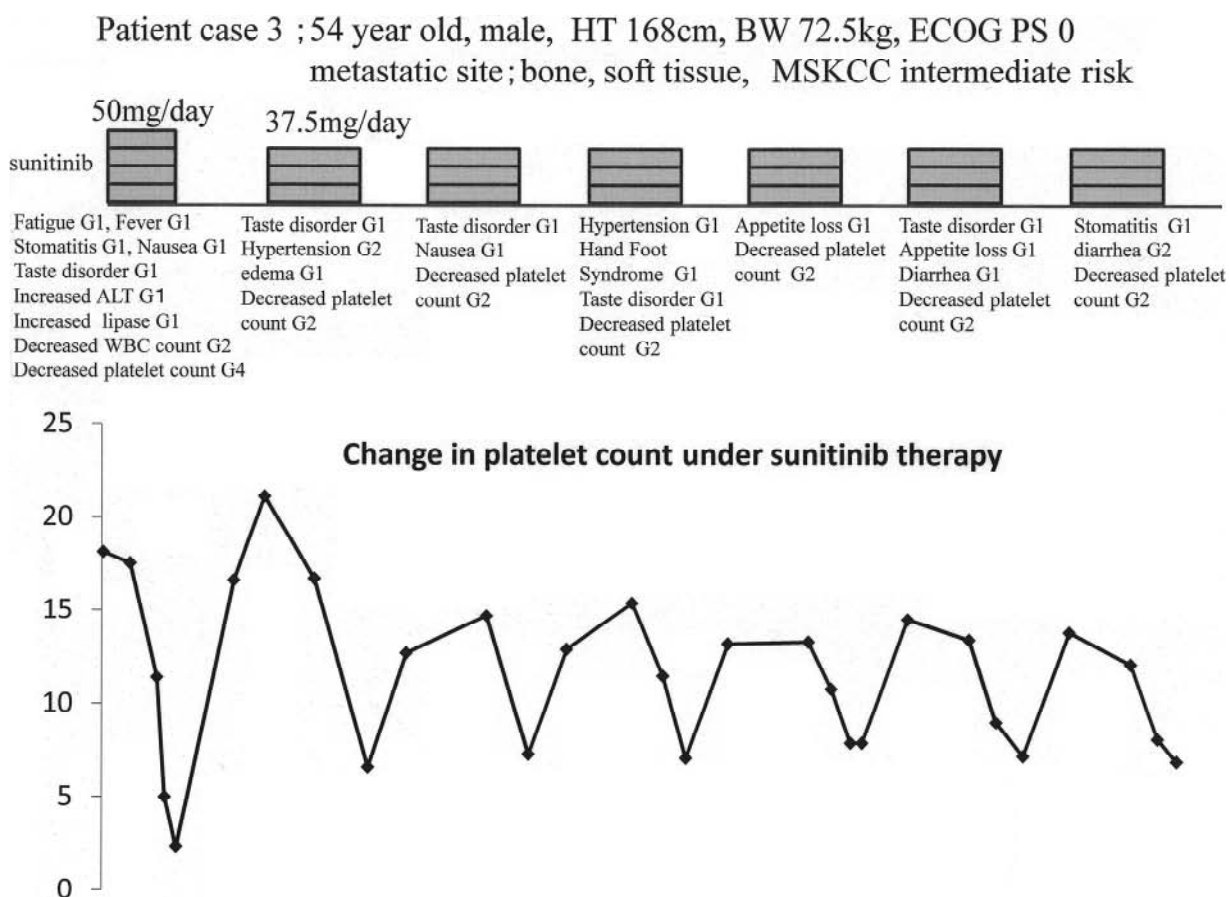


Fig. 4. Patient case 3, who was able to continue sunitinib therapy for over 7 courses.

67.4, 63.1, 59.6%と決して良好とは言えない結果である (*Pfizer oncology symposium*, 2011年9月3日より). 当施設では1コース目のRDIは60.3%と劣っているが, ほぼ全例の投与量を減量した2コース目は68.3%と減量した方がRDIは結果として高くなっていた. これらの因子, 特に複数因子を有している症例は投与量を1段階減らし37.5 g/日で治療開始することも有用であろう.

Schedule 4/2を厳守すべきか? : Sunitinib投与量50 mg/日の設定は, 薬剤の有効血中濃度が50 ng/mlとされ, phase I試験にて50 mg/日を7~10日間投与することで血中trough濃度50 ng/ml以上が得られるためであり, さらに2週間投与2週間休薬 (schedule 2/2) は休薬期間中に腫瘍の増大を認めたため, 4週間投与2週間休薬 (schedule 4/2) が標準投与量に設定された³⁾. 当科での検討において, 減量の原因となる血小板減少などの副作用は, 血小板値のnadirが 21 ± 5.9 日, 10万以上に回復するまで要する日数 7.0 ± 6.1 日であった. 他の副作用も投与開始2週間以降で出現し, 3~4週間目で増強する傾向が強い. Atkinsonらはschedule 4/2で開始した症例の89%はscheduleの変更が必要で, schedule 2/1で開始した症例は6カ月後もdose intensityを維持できたと報告している (Atkinson BJ et al, ASCO 2010). 実際の長期間投与可能であった症例も適宜減量や投与期間の変更を行うことでQOLを維持しながら治療可能であったと報告もある^{25,26)}. 最大限の治療効果を得るためには推奨される投与法から開始するが, 長期投与を行うにはQOL維持の観点から副作用に応じて投与日数をflexibleに変更することを考慮したい.

投与量減量でのsunitinib連日投与は妥当か? : Sunitinib休薬中に胸水, 呼吸困難や疼痛悪化を来す症例も存在し, 症状悪化を避ける目的で少量連日投与を行う症例も存在する. MotzerらASCO 2011の報告では, 50 mg/日 schedule 4/2と37.5 mg/日連日投与の群において副作用の出現に差はないと報告しており安全性には問題ない. しかし奏効率はほぼ同等であるが, time to progressionおよびprogression free survivalは37.5 mg/日連日投与が若干劣っていた, としている (Motzer RJ et al, ASCO 2011).

Sunitinib治療成績不良患者では投薬を避ける? : Expanded access trialにてECOG PS 2以上の症例ではPFS 5.1カ月, OS 6.7カ月と不良であり⁵⁾, mTOR阻害剤など他の薬剤投与を行った方が無難な印象がある. 脳転移を有する症例では, Goreらは脳転移症例と全体で副作用の発現頻度に差はなく, 321例中1例に脳出血をみとめたが安全性に問題はないと報告している²⁷⁾. 脳転移症例に関して薬剤別での治療成績は明らかではないが, 多発脳転移症例で原発巣摘出と

sunitinib投与でCRを得たとの報告²⁸⁾もあり, Kusudaらはγナイフなど放射線治療を併用することで良好な成績を得ていると報告している²⁹⁾. 脳転移症例に関してはsunitinibは積極的に投与を考慮したい. また, 頭蓋内出血を避けるために放射線治療の6週間後よりsunitinibなどの投与を行うことを勧めている報告もあり注意が必要³⁰⁾である. なお, 抗痙攣薬のphenytoinはCYP3A4 inducerでありsunitinibの作用を減弱する恐れがあるので注意する.

結 語

Sunitinib投与による副作用対策のためには, 起こりうる副作用を十分に理解し, 相互作用のある薬剤を避けるなどの配慮が必要である. 症例ごとの副作用プロファイルを適切に把握しておくことが重要であり, 長期投与のためには適宜減量, 休薬を行うことも止むを得ないと考えられた.

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会: 腎癌診療ガイドライン2011年版. 東京: 金原出版, 2011
- 2) Faivre S, Demetri G, Sargent W, et al.: Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov* **6**: 734-745, 2007
- 3) SUTENT prescribing information 2007
- 4) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.: Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **27**: 3584-3590, 2009
- 5) Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al.: Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* **10**: 757-763, 2009
- 6) Houk BE, Bello CL, Poland B, et al.: Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* **66**: 357-371, 2010
- 7) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 115-124, 2007
- 8) Tomita Y, Shinohara N, Yuasa T, et al.: Overall survival and updated results from a phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **40**: 1166-1172, 2010
- 9) Kim HS, Hong MH, Kim K, et al.: Sunitinib for Asian patients with advanced renal cell carcinoma: a comparable efficacy with different toxicity profiles. *Oncology* **80**: 395-405, 2011
- 10) Kollmannsberger C, Soulieres D, Wong R, et al.: Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Can Urol Assoc J* **1**: S41, 2007

- 11) Kollmannsberger C, Bjarnason G, Burnett P, et al.: Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of noncardiovascular toxicities. *Oncologist* **16**: 543-553, 2011
- 12) Joensuu H, Trent JC and Reichardt P: Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST. *Cancer Treat Rev* **37**: 75-88, 2011
- 13) Izzedine H, Massard C, Spano JP, et al.: VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* **46**: 439-448, 2010
- 14) Khosravan R, Toh M, Garrett M, et al.: Pharmacokinetics and safety of sunitinib malate in subjects with impaired renal function. *J Clin Pharmacol* **50**: 472-481, 2010
- 15) Josephs D, Hutson TE, Cowey CL, et al.: Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with severe renal impairment or on haemodialysis. *BJU Int* **108**: 1279-1283, 2011
- 16) Bello CL, Garrett M, Sherman L, et al.: Pharmacokinetics of sunitinib malate in subjects with hepatic impairment. *Cancer Chemother Pharmacol* **66**: 699-707, 2010
- 17) Faivre S, Raymond E, Boucher E, et al.: Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* **10**: 794-800, 2009
- 18) Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al.: Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* **99**: 81-83, 2007
- 19) Shinohara N, Takahashi M, Kamishima T, et al.: The incidence and mechanism of sunitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* **104**: 241-247, 2011
- 20) Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, et al.: A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* **92**: 3531-3534, 2007
- 21) Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, et al.: Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* **13**: 1084-1096, 2008
- 22) Lee WJ, Lee JL, Chang SE, et al.: Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* **161**: 1045-1051, 2009
- 23) Aparicio LM, Pulido EG and Gallego GA: Sunitinib-induced asthenia: from molecular basis to clinical relief. *Cancer Biol Ther* **12**: 765-771, 2011
- 24) Porta C, Paglino C, Imarisio I, et al.: Safety and treatment patterns of multikinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma at a tertiary oncology center in Italy. *BMC Cancer* **11**: 105, 2011
- 25) 高橋正幸, 金山博臣: 新規キナーゼ阻害薬「スニチニブ」の長期投与をめざした副作用マネジメントと用量コントロール. *泌尿器外科* **22**: 907, 2009
- 26) 野沢昌弘, 植村天受: 進行性腎細胞癌患者におけるスニチニブの長期投与法の検討. *泌尿器外科* **22**: 1135, 2009
- 27) Gore ME, Hariharan S, Porta C, et al.: Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* **117**: 501-509, 2011
- 28) Zeng H, Li X, Yao J, et al.: Multifocal brain metastases in clear cell renal cell carcinoma with complete response to sunitinib. *Urol Int* **83**: 482-485, 2009
- 29) Kusuda Y, MH, Terakawa T, Fujisawa M, et al.: Treatment of brain metastases from renal cell carcinoma with sunitinib and radiotherapy: our experience and review of the literature. *Int J Urol* **18**: 326, 2011
- 30) Pouessel D and Culine S: High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. *Eur Urol* **53**: 376-381, 2008

(Received on June 26, 2012)

(Accepted on August 12, 2012)